

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У УМЕРШИХ И ОСТАВИШИХСЯ В ЖИВЫХ БОЛЬНЫХ РАЗЛИТЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

КОСИНЕЦ А.Н.*, ОСОЧУК С.С.***, КОНЕВАЛОВА Н.Ю.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»*,
Центральная научно-исследовательская лаборатория**,
кафедра общей и клинической биохимии***,*

Резюме. У выживших больных распространенным гнойным перитонитом изменения белкового спектра липопротеинов низкой плотности в сочетании со снижением экспрессии рецепторов к ним приводит к снижению поставки холестерина надпочечникам. Поставка холестерина надпочечникам у выживших больных осуществляется в составе липопротеинов высокой плотности, а восстановление концентрации липопротеинов высокой плотности осуществляется в ходе липолитического разрушения триацилглицерин богатых липопротеинов. У больных, умерших от распространенного гнойного перитонита, снижена активность липолитической трансформации триацилглицерин богатых липопротеинов и восстановление содержания липопротеинов высокой плотности.

Ключевые слова: липидтранспортная система, ЛПВП, перитонит.

Abstract. The delivery of cholesterol to adrenal glands via LDL is reduced in alive patients with generalized purulent peritonitis and the delivery of cholesterol with the help of HDL is increased. The concentration of HDL is restored during intravascular VLDL lipolysis. Intravascular VLDL lipolysis and restoration of HDL contents are broken in patients, who died from generalized purulent peritonitis.

Перитонит является грозным осложнением как острых заболеваний органов брюшной полости, так и операционных вмешательств на них [1]. Летальность при распространенном гнойном перитоните колеблется от 11,7% до 80% (А.Н.Косинец, Ю.В.Стручков, 2004). Гнойно-воспалительные осложнения ухудшают результаты хирургического лечения больных и удлиняют сроки их пребывания в стационаре. Экономические потери при этом в 2-3 раза превышают сумму, расходуемую при благоприятном течении послеоперационного вмешательства [1]. Учитывая вышеизложенное, изучение

этиологии и патогенеза перитонита остается актуальным и необходимым. При развитии воспалительных процессов большое значение имеет функционирование липидтранспортной системы (ЛТС) [7]. Целью настоящей работы было сравнение изменений показателей ЛТС у больных распространенным гнойным перитонитом с благоприятным и летальным исходами.

Методы

С целью выявления отличий в изменениях профиля ЛТС были проанализированы результаты обследования у 17 больных с благоприятным исходом и 5 умерших с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными распространенным гнойным перитонитом, оперированных в 1-м и

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии - Осочук С.С.

2-м хирургических отделениях Витебской областной клинической больницы (Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»). Контролем служили практически здоровые люди - 40 человек.

Традиционное лечение включало в себя экстренную операцию по устранению гнойного очага, промывание брюшной полости фурацилином и физиологическим раствором, декомпрессию желудочно-кишечного тракта через концевую или петлевую илеостому, или назогастральный зонд, дренирование брюшной полости, послеоперационную антибиотикотерапию без строгого учета действия на анаэробную микрофлору, инфузионно-трансфузионную терапию.

Кровь больных на 3 сутки после оперативного вмешательства забирали в пробирки и для образования сгустка выдерживали в холодильнике 10 минут при 4°C. Форменные элементы удаляли центрифугированием в течение 15 минут при 1500 оборотах. Полученную сыворотку до обработки хранили в морозильнике при -20°C. Триацилглицериды (ТГ) определяли при помощи наборов фирмы «Лаксма». Содержание общего холестерина (ХС) сыворотки и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли ручным методом Абеля [2]. Методом нефелометрии оценивали уровень апо-В-содержащих липопротеинов, а после их выделения в них определяли уровень холестерина. Для выделения ЛПВП применяли метод химической преципитации апо-В-содержащих липопротеинов под действием гепарина в присутствии ионов марганца [2]. Содержание

белков в апо-В-содержащих липопротеинах определяли спектрофотометрически при длине волны 295 нм. Индекс атерогенности рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым. Материал обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У выживших больных распространенным гнойным перитонитом на 3 сутки после операционного вмешательства, по сравнению с донорами, развивались следующие изменения ЛТС (табл. 1). Концентрация ОХС снижалась за счет снижения содержания ХС ЛПВП и ХС ЛПНП ($p < 0,0001$). Индекс атерогенности при этом увеличивался ($p < 0,0001$). Также увеличивалось содержание общих липидов ЛПВП, а содержание белков в составе ЛПНП и ЛПОНП, общих липидов ЛПОНП и ЛПНП и отношение липиды/белки ЛПОНП и ЛПНП имели лишь тенденцию к увеличению (табл. 2).

В работе [6] упоминается о критической разнице в гормональном спектре у выживших и умерших пациентов при септическом воспалении. У умерших пациентов отмечался высокий уровень АКТГ и низкий уровень кортизола, в то время как у выживших был высокий уровень кортизола и менее выраженный подъем концентрации АКТГ. Одной из причин сниженного содержания кортизола у умерших называется билатеральное кровоизлияние в надпочечники и невозможность откликаться на повышенную концентрацию АКТГ адекватным синтезом гормонов по причине деструкции ткани надпочечников.

Таблица 1

Изменение профиля ЛТС у умерших и выживших больных распространенным гнойным перитонитом

Группы	ОХС ммол/л	ХС-ЛПВП ммол/л	ХС-ЛПОНП ммол/л	ХС-ЛПНП ммол/л	ТГ ммол/л	ИА
Доноры	5,42±0,76	1,56±0,43	0,63±0,2	3,23±0,73	1,38±0,49	2,77±1,08
Благоприятный исход 3 сутки Р доноры	4,07±1,26 <0,0001	0,75±0,39 <0,0001	0,74±0,32	2,58±1,18 <0,001	1,64±0,7	5,36±4,52 <0,001
Летальный исход 3 сутки Р доноры Р выжившие	2,98±1,02 <0,0001 <0,1	0,66±0,23 <0,0001	0,93±0,42 <0,01	1,39±0,79 <0,0001 <0,05	2,03±0,93 <0,01	4,07±2,6 <0,05

Таблица 2

**Белково-липидный состав основных классов липопротеинов у умерших
и выживших больных распространенным гнойным перитонитом**

Группы		Липиды ЛПВП, г/л	Белки ЛПОНП+ ЛПНП, г/л	Липиды ЛПОНП+ ЛПНП, г/л	Липиды/ белки ЛПОНП+ ЛПНП
1.	Доноры	3,65±0,84	5,05±1,47	7,28±1,99	1,46±0,18
2.	Благоприятный исход, 3 день Р ₁₋₂	5,05±1,74 <0,001	6,08±2,97 <0,1	8,75±4,99 <0,1	1,69±0,91 <0,1
3.	Летальный исход, 3 день Р ₁₋₃ Р ₂₋₃	4,05±1,09 > 0,05 > 0,05	4,99±2,64 > 0,05 > 0,05	7,33±3,93 > 0,05 > 0,05	2,42±2,78 > 0,05 > 0,05

Возможен и еще один вариант негативно-го развития событий. Известно, что ген, кодирующий рецептор к ЛПНП, имеет гормон чувствительный элемент к ТЗ [4]. Следовательно, снижение концентрации ТЗ приведет к уменьшению продукции рецептора к ЛПНП и к ухудшению захвата ХС ЛПНП, в том числе и надпочечниками. В условиях повышенного спроса на ХС надпочечники не в состоянии обеспечить себя вновь синтезированным ХС, что приведет к снижению продукции кортизола по причине недостатка ХС. Более того, концентрация ХС ЛПНП была достоверно снижена ($p < 0,0001$).

Поскольку содержание белка в составе ЛПОНП и ЛПНП имело тенденцию к увеличению, это так же могло привести к нарушению рецепторного захвата ЛПНП. Таким образом, модификация структуры ЛПНП совместно с уменьшением продукции рецептора к ЛПНП приводит к снижению их захвата надпочечниками. Однако существует еще один путь доставки ХС надпочечникам. Он заключается в захвате ЛПВП аналогом сквенджер рецептора мышей и крыс (SR-B1), у человека, так называемым CLA-1 рецептором [5]. Этот путь выглядит более предпочтительным при большей, чем обычно, потребности в ХС, поскольку потребленный с ЛПВП ХС не ингибирует синтез эндогенного ХС [5]. Известно, что в ходе воспалительного процесса существенно модифицируется белковый спектр ЛПВП, в частности ароА-I замещается на острофазный протеин SAA [8]. Возможно, такая замена обеспечивает увеличение поставки ХС надпочечникам с целью обеспечения стероидогенеза. Однако в литературе нет прямого указания на увеличенное

сродство SAA к сквенджер рецепторам надпочечников. Известно, что у животных АКГГ стимулирует продукцию и выведение сквенджер рецепторов на поверхность мембран клеток надпочечников [3]. Этот факт является косвенным подтверждением нашего предположения.

К сожалению, в литературе не найдено информации о взаимодействии острофазных белков человека и, в частности, SAA с CLA-1 рецептором. Однако имеются указания на то, что острофазные ЛПВП связываются более активно с SR-B1 рецепторами макрофагов, чем нативные ЛПВП [3]. Такая информация подтверждает возможность переключения транспорта ХС надпочечникам с ЛПНП на ЛПВП. Отсутствие изменений в концентрациях ТГ и ХС ЛПОНП позволяет предположить, что у выживших больных активность липолитических процессов не изменялась, что позволило возобновлять содержание ЛПВП посредством внутрисосудистого липолиза ТГ, богатых ЛП.

Исследование ЛТС больных, умерших от распространенного гнойного перитонита, показало следующее (табл. 1, 2). Концентрация ОХС, как и у выживших больных, была снижена за счет снижения содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПВП ($p < 0,0001$). Индекс атерогенности также был выше, чем у здоровых людей ($p < 0,05$). Однако, в отличие от выживших пациентов, содержание ХС ЛПОНП и ТГ было выше, чем у здоровых людей ($p < 0,01$), а белково-липидный спектр ЛПВП, ЛПОНП и ЛПНП не отличался от такового у доноров. Исходя из рассуждений и фактов, описанных выше, можно предположить, что у умерших и выживших

больных механизмы действия ЛТС были похожи. Однако у умерших активность липолитических преобразований ЛПОНП была ниже, что и привело к повышению содержания ТГ и ХС ЛПОНП. Вероятно, снижение активности липолитического преобразования ЛПОНП явилось той важной причиной, по которой прекратилось внутрисосудистое липолитическое возобновление содержания ЛПВП и, как следствие, причиной более критического снижения уровня кортикостероидов и наступления летального исхода.

Выводы

Все вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы:

1. У больных распространенным гнойным перитонитом с благоприятным исходом изменения белкового спектра ЛПНП в сочетании со снижением экспрессии рецепторов к ЛПНП приводит к снижению поставки ХС надпочечникам.

2. Поставка ХС надпочечникам у больных с благоприятным исходом осуществляется в составе ЛПВП, а возобновление концентрации ЛПВП осуществляется в ходе липолитического разрушения ТГ-богатых ЛП.

3. У больных умерших от распространенного гнойного перитонита, снижена активность липолитической трансформации ТГ-богатых ЛП и возобновление содержания ЛПВП.

Литература

1. Косинец А.Н. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений при экстренных операциях на органах брюшной полости (клинико-экспериментальное исследование): Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – Витебск, 1994.
2. Современные методы исследования липопротеинов высокой плотности (методические рекомендации). // Под ред. Н.В. Перовой. – М., 1983. – С.3-7, 21-23.
3. Attilio Rigotti, Helena E. Miettinen and Monty Krieger The Role of the High-Density Lipoprotein Receptor SR-BI in the Lipid Metabolism of Endocrine and Other Tissues // *Endocrine Reviews* 24 (3): 357-387.
4. Bakker O., Hudig F., Meijssen S., Wiersinga WM. 1998 Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. // *Biochem Biophys Res Commun.* 249:517–521.
5. Jianqi Liu, Pdivi Heikkilä, Qing-He Meng et al. Expression of low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals // *European Journal of Endocrinology* (2000) 142 p.677-682.
6. Joosten K.F.M., de Kleijn E.D., Westerterp M., et al. Endocrine and Metabolic Responses in Children with Meningococcal Sepsis: Striking Differences between Survivors and Nonsurvivors // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 85, No. 10 3746-3753
7. Jos J. van Leeuwen, Andre P. van Beek, Geesje M. Dallinga-Thie et al. The role of high density lipoprotein in sepsis // *The Netherlands Journal of Medicine* 2001, - 59. - P.102-110.
8. Marghaug G., Dowton S.B. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of SAA amyloid. // *Baillieres. Clin. Rheumatol.* – 1994. – Vol.8. №3. P.556-557.

Поступила 03.01.2004 г.

Принята в печать 27.09.2004 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Церковский А.Л. **Фармацевтическая этика: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 143с.

Луд Н.Г. **Онкология (ч.2): курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 388 с.

Бурак Г.Г. **Функциональная анатомия нервной системы: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 225 с.